

# Falhas genéticas comuns ameaçam gestações

Cientistas descobrem fortes conexões entre falhas genéticas no DNA de mães e pais e problemas que levam à interrupção espontânea da gravidez. Conclusão abre caminho para avanços nos cuidados com a fertilidade

» ISABELLA ALMEIDA

Cientistas liderados por equipe da Universidade Johns Hopkins, nos Estados Unidos, descobriram que falhas genéticas comuns no DNA de mães e pais favorecem a perda gestacional. A conclusão é de que genitores com erros no DNA podem gerar óvulos e espermatozoides com problemas, que, por sua vez, dão origem a embriões com ausência ou excesso de cromossomos — as aneuploidias, uma das principais causas de abortos espontâneos. Para investigar essa questão, a equipe avaliou dados genéticos de quase 140 mil embriões de fertilização in vitro (FIV). O trabalho foi publicado ontem na revista *Nature*.

Segundo a publicação, a grande quantidade de dados permitiu à equipe demonstrar fortes conexões entre variações específicas no DNA dos genitores, sobretudo da mãe, e o risco de aborto espontâneo. “Esse trabalho fornece a evidência mais clara até o momento das vias moleculares pelas quais surge o risco variável de erros cromossômicos em humanos”, disse o autor sênior, Rajiv McCoy, biólogo computacional da Johns Hopkins especializado em genética da reprodução humana. “Essas descobertas aprofundam nossa compreensão dos estágios iniciais do desenvolvimento humano e abrem caminho para futuros avanços na genética reprodutiva e nos cuidados com a fertilidade.”

A perda gestacional em humanos é comum, com cerca de 15% das gravidezes resultando em aborto espontâneo e muitas outras concepções perdidas em estágios iniciais sem que as pessoas percebam. A maioria dos erros cromossômicos tem origem no óvulo, e a frequência aumenta com a idade da mãe. Para descobrir como diferenças genéticas podem predispor uma pessoa a produzir gametas com falhas genéticas, a equipe estudou dados de uma empresa que testa a viabilidade de embriões fertilizados in vitro por meio da análise do DNA dos pais. Os pesquisadores estudaram 139 mil gametas fecundados de 23 mil casais e criaram um software para encontrar padrões.

“O poder reside, aqui, no enorme tamanho das amostras. Isso nos permitiu a escala e a resolução necessárias para descobrir várias das primeiras associações bem caracterizadas entre o DNA da mãe e o risco de ela produzir embriões que não sobreviverão”, frisou McCoy.

## Além da idade

Bruno Ramalho, ginecologista especialista em reprodução assistida e professor adjunto do Centro Universitário de Brasília (Ceub), reforça que, “ao ampliar o foco de investigação, olha-se para os óvulos novos, que também podem perder a capacidade de serem fecundados, por diversos

Freepik



Casal com teste de gravidez: cerca de 15% das gestações resultam em aborto espontâneo, muitas em estágio inicial

motivos. Penso que (o estudo), não tira o peso da idade materna na fecundidade, mas amplia a atenção para outros aspectos, para além do envelhecimento”.

A equipe descobriu que as associações mais fortes surgem em genes que determinam como os cromossomos se emparelham, recombina e são mantidos unidos durante a formação do óvulo, incluindo o gene SMC1B, que codifica parte da estrutura em forma de anel que circunda e une os cromossomos. Se a função desse gene falha durante a produção do gameta, o óvulo criado pode ser defeituoso, e assim, favorecer a aneuploidia do feto gerado a partir de sua fecundação.

Segundo os cientistas, os genes destacados na pesquisa são os mesmos que biólogos detalharam ao longo de décadas como essenciais para a recombinação e a coesão cromossômica em animais modelos, como camundongos. Além disso, eles sublinham que essas mesmas variantes genéticas que influenciam o risco de perda gestacional também estão associadas à recombinação, o processo de embaralhamento genético que gera diversidade quando óvulos e espermatozoides são produzidos.

Alfonso Massaguer, ginecologista e



Esse tipo de pesquisa pode mudar de forma decisiva a avaliação pré-concepcional, modificar o risco associado à idade e impactar as gestações por via natural ou por reprodução assistida”

Gustavo Guida, geneticista

obstetra especialista em reprodução humana, frisa que há décadas já se sabe que a principal causa da perda gestacional são as alterações cromossômicas no embrião. “Quando a análise embrionária passou a fazer parte da rotina da fertilização in vitro, há cerca de 10 a 15 anos, ficou evidente

que muitas mulheres produzem um número significativo de embriões geneticamente alterados, o que explica tanto a dificuldade para engravidar quanto a ocorrência de abortamentos. Com esses dados em mãos, percebemos que o abortamento é, na verdade, apenas a ponta do iceberg.”

Para Gustavo Guida, médico geneticista da Dasa Genômica, a compreensão dos mecanismos envolvidos oferece a primeira chance de desenvolver terapias que atuem diretamente na causa das aneuploidias. “É um longo caminho entre o conhecimento da fisiologia e o desenvolvimento de uma terapia, mas podemos dizer que essa passo a ser uma possibilidade real. Esse tipo de pesquisa pode mudar de forma decisiva como é feita a avaliação pré-concepcional das mulheres, modificar o risco associado à idade e impactar as gestações por via natural ou por reprodução assistida.”

Agora, a equipe estuda variações raras nos genomas materno e paterno que podem ter efeitos maiores no risco de aneuploidia. Eles também estão usando novas tecnologias para entender melhor como até mesmo pequenas alterações genéticas, pouco compreendidas, contribuem para a perda gestacional.

## Eu acho...

“Temos evoluído muito na seleção embrionária e na identificação de pequenos problemas genéticos, de novas vias de erro, e no entendimento de por que essas falhas acontecem. Não se trata apenas de descartar embriões que sabemos que são geneticamente alterados, mas, quando entendemos essas vias, podemos dar um passo à frente e pensar, inclusive, em correções embrionárias in vitro.”

Luiz Fernando Pina, ginecologista especialista em reprodução humana e endometriose e diretor da Baby Center Medicina Reprodutiva, em São Paulo

## Palavra de especialista



Arquivo pessoal

## Caminho longo

“A medicina reprodutiva está em constante evolução, e as pesquisas são fundamentais para aprimorar a prática clínica e oferecer novas esperanças aos pacientes. Muitos abortos espontâneos recorrentes em mulheres ocorrem sem uma causa aparente, evidenciando a complexidade dos fatores envolvidos na reprodução humana. Compreensão e identificação de genes potencialmente críticos para a formação e manutenção da integridade cromossômica dos embriões podem nos ajudar a entender por que algumas mulheres são mais suscetíveis a perdas gestacionais, mas ainda estamos distantes de implementar abordagens terapêuticas personalizadas que realmente aumentem as chances de sucesso das técnicas de reprodução assistida nesses casos.”

Natália Paes, ginecologista e especialista em reprodução assistida da Maternidade Brasília

## ESPERANÇA

# Bloqueio a células cerebrais pode “segurar” glioblastoma

Pesquisadores da Universidade McMaster, no Canadá, descobriram uma nova maneira de retardar o crescimento do glioblastoma, a forma mais agressiva e atualmente incurável de câncer cerebral. Além disso, a equipe identificou um medicamento já existente que pode ajudar no tratamento. O artigo foi publicado ontem na revista *Neuron*.

A pesquisa revela que algumas células cerebrais, antes consideradas apenas auxiliares na função nervosa saudável, na verdade contribuem para o crescimento e disseminação do glioblastoma. Os pesquisadores descobriram que essas estruturas enviam sinais que fortalecem o tumor. Ao bloquear essa comunicação em modelos de laboratório, o crescimento do câncer foi retardado.

O estudo sugere que um medicamento já existente para o HIV poderia ser reaproveitado para interromper essa comunicação e auxiliar no tratamento para pacientes que, atualmente, têm poucas alternativas. Conforme os autores, o prognóstico para o glioblastoma é ruim, com uma sobrevida média de apenas alguns meses.

“O glioblastoma não é apenas uma

massa de células cancerígenas, é um ecossistema”, afirma Sheila Singh, coautora do estudo e professora na Universidade McMaster. “Ao decodificar como essas células se comunicam, descobrimos uma vulnerabilidade que pode ser alvo de um medicamento já disponível no mercado.”

Conforme os cientistas, o glioblastoma cresce formando uma rede de células que se comunicam e se apoiam mutuamente, e a interrupção dessas conexões pode retardar o câncer. Para o estudo, eles se empenharam em descobrir quais dessas estruturas cerebrais estão envolvidas no processo.

Os pesquisadores notaram que um tipo de célula chamada oligodendrócito, normalmente responsável por proteger as fibras nervosas, pode mudar de função e apoiar o crescimento do tumor. Essas estruturas se comunicam com o câncer por meio de um sistema de sinalização específico, criando um ambiente que permite que o tumor prospere. Quando os pesquisadores bloquearam essa comunicação em modelos de laboratório, o câncer diminuiu significativamente de crescimento, demonstrando que essa interação é crucial para a sobrevivência do glioblastoma.

## Alternativa descoberta

O que torna essa descoberta especialmente promissora é que o sistema de sinalização envolve um receptor chamado CCR5, que já é alvo de um medicamento existente para o HIV chamado Maraviroc. Isso significa que um medicamento já aprovado e amplamente utilizado poderia potencialmente ser reaproveitado para tratar o glioblastoma, oferecendo esperança de um progresso mais rápido em direção a novas terapias.

“O ecossistema celular dentro do glioblastoma é muito mais dinâmico do que se imaginava. Ao desvendarmos uma parte importante da biologia do câncer, também identificamos um potencial alvo terapêutico que poderia ser tratado com um medicamento já existente. Essa descoberta abre um caminho promissor para explorar se o bloqueio dessa via pode acelerar o desenvolvimento de novas opções de tratamento para os pacientes”, disse Jason Moffat, coautor sênior do estudo, cientista sênior e chefe do programa de Genética e Biologia Genômica do SickKids.



Freepix/Divulgação

Glioblastoma é hoje a forma mais agressiva — e incurável — de câncer no cérebro